

НПЗП – ИНДУКОВАНІ ГАСТРО- І ЕНТЕРОПАТІЇ

Я.І. Ломей, В.І. Лудин, Ю.Я. Ломей

Стрийська ЦРЛ

e-mail: taranavt11@gmail.com

НПВП – ИНДУЦИРОВАННЫЕ ГАСТРО- И ЭНТЕРОПАТИИ

Я.И. Ломей, В.И. Лудин, Ю.Я. Ломей

Стрыйская ЦРБ

e-mail: taranavt11@gmail.com

NSAID – INDUCED GASTRO-ENTEROPATHY

Ya.I. Lomei, V.I. Ludyn, Yu.Ya. Lomei

Stryiskyi CDH

e-mail: taranavt11@gmail.com

Резюме. Мета дослідження. Нагадати всім про необхідність дотримуватися в житті та повсякденній діяльності певних встановлених норм і правил поведінки завжди і скрізь. Кожен повинен займатися кваліфіковано своєю справою, постійно вдосконалюючись в ній, особливо в медичній практиці, відповідати за свої дії і вчинки, навіть за поради.

Матеріал і методи. Наведено приклад з нашої практичної роботи некваліфікованого застосування (самолікування) хворою К. літнього віку препарату з вмістом парацетамолу в ньому у разовій дозі 650мг з приводу гострої респіраторної інфекції. Це привело до розвитку небажаної НПЗП -побічної дії, що ускладнила перебіг захворювання.

Результати й обговорення. НПЗП є найбільш часто застосовуваними лікарськими засобами в медичній практиці. Як свідчать літературні джерела, вони досить часто спричиняють виникнення небажаних побічних ускладнень. Серед них найбільш небезпечними і грізними є за своїми наслідками НПЗП –індуковані гастро-, ентеропатії. Наведені механізми розвитку їх. Детально вказано методи і способи превентивної профілактики згаданих ускладнень. Вважається, що в питаннях медицини, політики, погоди розуміється кожен. Для будівництва чи ремонту будинку, як відомо, запрошують майстрів своєї справи. А для лікування захворювання деякі хворі, на свій страх і розсуд, самовільно займаються прийомом медичних препаратів. Це призводить до виникнення небажаних побічних реакцій, які за своєю суттю і негативним впливом переважають первинне захворювання, значно подовжують час одужання. Існують давно встановлені правила прийому лікарських засобів, яких потрібно неухильно дотримуватися. Не варто стріляти з гармати по горобцях, для того є рушниця з дробом, шрапнеллю.

Висновки і рекомендації.

- 1.НПЗП-асоційовані гастро-, ентеропатії складають найбільшу кількість серйозних побічних ефектів фармакотерапії.
2. У більшості випадків ці ускладнення можуть бути попереджені або суттєво зменшені, якщо дотримуватися певних правил прийому НПЗП (напр., застосування інгібіторів протонної помпи та інших гастропротекторів).
3. Не займатися самолікуванням та зловживанням лікарськими засобами, поліпрагмазією в медичній практиці.
4. Проводити відповідну роз'яснювальну, санітарно-просвітню роботу серед широких верств населення щодо звертання за медичною допомогою при перших ознаках захворювання.

Ключові слова: *гостра респіраторна інфекція, самолікування, нестероїдні протизапальні препарати, гастро-ентеропатії, індуковані ними.*

Резюме. Цель исследования. Напомнить всем о необходимости придерживаться в жизни и повседневной деятельности определенных установленных норм и правил поведения всегда и везде. Каждый должен заниматься профессионально своим делом, постоянно совершенствуясь в нем, особенно в медицинской практике, отвечать за свои действия и поступки, даже за советы.

Материал и методы. Приведен пример из нашей практической работы неквалифицированного применения (самолечение) больной К. пожилого возраста препарата с содержанием парацетамолу в нем в разовой дозе 650мг по поводу острой респираторной инфекции. Это привело к развитию нежелательной НПВП -побочного действия, что осложнило течение заболевания.

Результаты и их обсуждение. НПВП являются наиболее часто применяемыми лекарственными средствами в медицинской практике. Как свидетельствуют литературные источники, они довольно часто вызывают возникновение нежелательных побочных осложнений. Среди них наиболее опасными и грозными является по своим последствиям НПВП–индуцированные гастро- и энтеропатии. Приведены механизмы развития их. Подробно указаны методы и способы превентивной профилактики упомянутых осложнений. Считается, что в вопросах медицины, политики, погоды разбирается каждый. Для строительства или ремонта дома, как известно, приглашают мастеров своего дела. А для лечения заболевания некоторые больные, на свой страх и риск, самовольно занимаются приемом медицинских препаратов. Это приводит к возникновению нежелательных побочных реакций, которые по своей сути и негативным влиянием превосходят первичное заболевание, значительно удлиняют время выздоровления. Существуют давно установленные правила приема лекарственных средств, которых нужно неукоснительно придерживаться. Не стоит стрелять из пушки по воробьям, для того есть ружье с дробью, шрапнелью.

Выводы и рекомендации.

- 1.НПВП-ассоциированные гастро-, энтеропатии составляют наибольшее количество серьезных побочных эффектов фармакотерапии.
2. В большинстве случаев эти осложнения могут быть предотвращены или существенно уменьшены, если придерживаться определенных правил приема НПВП (напр., применение ингибиторов протонной помпы и других гастропротекторов).
3. Не заниматься самолечением и злоупотреблением лекарственными средствами, полипрагмазией в медицинской практике.
4. Проводить соответствующую разъяснительную, санитарно-просветительную работу среди широких слоев населения относительно обращения за медицинской помощью при первых признаках заболевания.

Ключевые слова: *острая респираторная инфекция, самолечение, нестероидные противовоспалительные препараты, гастро- и энтеропатии, индуцированные ими.*

Abstract. The objective of the study. To remind everyone about the need to adhere to certain established norms and rules of morality in life and daily activities always and everywhere (1). Everyone should do their job professionally, constantly improving it, particularly in medical practice, to be accountable for their actions and deeds, even for the things they advise.

Material and methods. There is presented an example from our practice of a not qualified use (self-medication) of a drug containing paracetamol in a single dose 650 mg for acute respiratory infections by an elderly patient K. This led to the development of adverse NSAID side effects, which complicated the course of the disease.

The results and discussion. NSAIDs are the most commonly used drugs in medical practice. As evidenced by the reference sources, they often cause unwanted side effects. Among them according to their consequences the most dangerous and formidable are the induced gastro-enteropathies. There were provided the mechanisms of their development. The detailed methods and techniques of prevention of the mentioned complications were shown. It is believed that matters of medicine, politics, and weather refers to everyone. For the construction or renovation of a house, as you know, they invite professionals. And to treat a disease some patients, at their own risk, voluntarily take medications. This leads to unwanted side reactions, which are by their negative impact prevail over the primary disease and significantly lengthen the recovery period. There exist the rules for taking medications established long ago, which everyone needs to strictly adhere to.

The conclusions and recommendations.

1. NSAID-associated gastro-enteropathies make up the greatest number of serious side effects of pharmacotherapy.
2. In most cases, these complications can be prevented or significantly reduced if you adhere to certain rules of NSAIDs (e.g., the use of proton pump inhibitors and other gastroprotectives).
3. Do not treat yourself and abuse drugs.
4. There should be implemented the appropriate explanatory, sanitary-educational work among population foreveryone to address doctors if any sign of the disease appears.

Keywords: acute respiratory infection, self-medication, non-steroidal anti-inflammatory drugs, induced gastro-and-enteropathy.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. У житті і практичній діяльності так складається, що кожна дія/протидія чи бездіяльність, свідомо чи необгрунтовано проведена з метою досягнення своїх вимог, бажань чи задоволення, замість очікуваного і сподіваного позитивного ефекту/результату в кінцевому підсумку виходить з точністю до навпаки, коли виникають побічні негативні наслідки, які за своїм значенням можуть переважати те, з приводу чого ці дії вчинялися. Це в повній мірі стосується такої галузі людської діяльності, як медична практика, коли замість лікування однієї хвороби отримуємо іншу, більш небезпечну, особливо при застосуванні ліків некваліфіковано і без призначень лікарів.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є однією з найбільш використовуваних груп ліків, причому багато з них доступні без рецепта. Уже друге століття триває їх клінічне застосування. За ці роки було синтезовано кілька десятків речовин з більш-менш вираженими побічними діями. Дослідження, присвячені вивченню проблем запалення та його інгібіції, неодноразово відмічались Нобелівськими преміями [1, 2]. Так, за даними Американської асоціації ревматологів, більше як 5% населення планети щоденно використовують НПЗП як знеболювальні, протизапальні, жарознижуючі і антиагрегантні середники. Основне коло споживачів їх складають хворі з хронічною патологією суглобів, хребта, колагенозами, з гострою респіраторною інфекцією, травмами, при наявності яких біль і запалення є основними клінічними проявами. На превеликий жаль, клінічні переваги даних препаратів обмежуються ризиком розвитку серйозних ускладнень, серед яких найбільш поширеними і небезпечними є НПЗП – індуковані гастро-, ентеропатії (звизракування і кровотечі). Це є однією з головних клінічних проблем внутрішньої медицини. Гастроінтестинальна токсичність є головним стримуючим фактором їх широкого застосування в медичній практиці. За даними західних авторів, виразки шлунка або дванадцятипалої кишки виявляються у 10-15% пацієнтів, що регулярно приймали їх, а шлунково-кишкові кровотечі або перфорації упродовж року можуть розвинутися в 1-1,5% випадків [3].

Наводимо випадок із нашої практичної роботи невмілого застосування препарату згаданої групи хворою літнього віку методом самолікування з приводу гострої респіраторної інфекції з подальшим розвитком небажаних ускладнень у вигляді геморагічної гастро-, ентеропатії, гострої шлунково-кишкової кровотечі, постгеморагічної анемії, звизракування шлунка, які внаслідок проведення відповідного лікування закінчилися одужанням хворої.

Матеріал і методи

У хірургічне відділення Стрийської ЦРЛ 04.04.2015р. о 19.00 год постувила хвора К., 72р., жителька одного із сіл району, з такими скаргами: на наявність чорного стільця

протягом двох діб, виражену загальну слабкість, головокружіння, спрагу.

Із опитування стало відомо, що пацієнтка з приводу гострої респіраторної інфекції з підвищенням температури до 37,6 *С за порадою сусідки останні два дні приймала гріпекс по одному пакетику 3 рази в день, де основною діючою речовиною є парацетамол в разовій дозі 650 мг. Поява чорного стільця неабияк налякало хвору. Це примусило її звернутись за медичною допомогою в лікарню, куди вона і була доставлена бригадою екстреної медичної допомоги.

Туберкульоз, венеричні захворювання, вірусний гепатит, цукровий діабет, виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки заперечує. Останні роки хворіє гіпертонічною хворобою, періодично приймає гіпотензивні середники. Алерго- та медикаментозний анамнези не обтяжені.

Status praesens objectivus

Загальний стан хворої середньої важкості. Правильної будови тіла, нормального відживлення. В свідомості, словесному контакту доступна, самокритична, на запитання відповідає по суті, орієнтована в просторі і часі. Шкірні покриви та видимі слизові бліді, чисті. Підшкірно-жирова клітковина розвинута достатньо, тургор тканин дещо знижений. Впадає у вічі виражена кволість: трудно роздягнутися для огляду, пройтися по кімнаті. Кістково-м'язова система без видимих патологічних змін. Периферичні лімфовузли, доступні пальпації, не збільшені. Артеріальний тиск (АТ) 140/80 мм рт. ст. Пульс - 84 уд./хв., ритмічний, слабого наповнення і напруження. Тони серця глухі, систолічний шум над верхівкою та аортою, де й акцент II тону. В легенях дихання із жорстким відтінком, хрипів не чути. Язик сухий, обкладений білим нальотом. Задня стінка глотки та піднебінні мигдалики гіперемовані. Живіт м'який, дещо здутий, чутливий в епігастральній ділянці, симетричний, бере участь в акті дихання. Ознак подразнення очеревини не виявлено. Печінка і селезінка не збільшені. Жовчний міхур та нирки не пальпуються. Симптом Пастернацького не викликається. Стілець зріджений і чорного забарвлення, два - три рази за добу. Сечовипускання не порушене.

Пальцеве обстеження прямої кишки: на рукавичці - мелена, ампула прямої кишки пуста, патологічних утворів, гемороїдальних вузлів не виявлено.

ДІАГНОЗ: Гостра шлунково-кишкова кровотеча. Постгеморагічна анемія. НПЗП - індукована геморагічна гастро-, ентеропатія.

Після отримання у пацієнтки поінформованої згоди на обстеження та лікування їй проведено 04.04.2015 р., у день постушення, такі лабораторно-клінічні обстеження та призначено лікування.

Загальний аналіз крові (ЗАК): еритроцити – 3.17Т/л, гемоглобін- 87г/л, лейкоцити- 7,3Г/л, еозинофіли-4%, нейтрофілі паличкоядерні лейкоцити - 7%, а сегментоядерні –

61%, моноцити -4%, лімфоцити -27%, ШОЕ – 12мм/год., гематокрит – 30%.

Цукор крові - 5,5 ммоль/л. Група крові- А(II), Rh(+). Біохімічний аналіз крові та загальний аналіз сечі (ЗАС) - без особливостей. Кал на яйця глистів - не виявлено.

ЕКГ: ритм синусовий, 84 уд./хв. Вольтаж зубців знижений. Правограма. Дифузні зміни в міокарді.

Екстрена езофагогастроуденоскопія, апарат «Olympus» GiFхQ30, дезінфікуючий розчин- корзолекс екстра 3%, місцева анестезія- лідокаїн 10%, аерозоль.

Стравохід вільно прохідний, просвіт нормальний. Хіатус на 41см, палісадні судини є. Стравохідно-шлунковий перехід та «Z» лінія на 40 см, CLE немає. Слизова стравоходу незмінена. Хіатус змикається повністю. В шлунку значна кількість незміненої крові (рідкої і коагульованої), якою вкрита слизова оболонка. В процесі обстеження кров змінила колір на темнокоричневий. Виразкових дефектів не виявлено. Складки слизової пластичні. Перистальтика активна. Пілорус звичайний, не змикається. Цибулина дванадцятипалої кишки звичайної форми, задовільно роздувається повітрям, ендоскоп проходить вільно. Слизова оболонка вогнищево вкрита незміненою кров'ю, виразкових дефектів не виявлено.

Посбуббарний відділ (нижній діля): просвіт нормальний, слизова місцями із слідами коагульованої крові, ерозивно- виразкових дефектів не виявлено.

Висновок: гастродуоденальна кровотеча, яка в процесі обстеження самостійно припинилася. Виразково-ерозивних дефектів, активної локалізованої кровотечі та її слідів у шлунку та дванадцятипалій кишці не виявлено. Геморагічна гастродуоденопатія.

Rtg- графія органів грудної клітки, пряма проекція, №5076. Легенева тканина без вогнищевих та інфільтративних змін. Корені структурні. Куполи діафрагми чіткі, синуси вільні. Серце і аорта- вікові зміни.

Лікування: ліжковий режим, дієта Мейленграхта, альмагель по 1д. л. 6 раз на день за 30 хв. до їди, епсилонамінокапронова кислота 5%-100,0 довенно краплинно, фізрозчин 0,9%- 200,0 + проксіум 40 мг (пантопрозол) довенно краплинно, розчин етамзилату 12,5%- 2,0 3 рази на день до м'язево, вікасол 1,0 два рази на день до м'язево, емсеф по 1,0 два рази на день довенно, калійполіаризуюча суміш (розчин глюкози 5%- 400,0 + простий інсулін б одиниць, аспаркам 10,0+розчин корглікону 0,06%- 0,5.) довенно краплинно.

Контрольна езофагогастроуденоскопія , 08.04.2015р.

В шлунку помірна кількість жовчі. Слизова оболонка вогнищево еритематозна і набрякла. В антрумі є втиснені дефекти округлої форми та різної величини в діаметрі до 0,4 см і лінійної форми розмірами до 1,0x0,2 см. Дно їх вкрите фібрином, краї чіткі і рівні. Складки слизової пластичні , перистальтика активна. Пілорус помірно деформований, не змикається. Цибулина 12-палої кишки також помірно деформована. Слизова її вогищево еритематозна, ерозивно-виразкових дефектів не виявлено.

ВИСНОВОК: поверхневі виразки (кілька) антрального відділу шлунка. Ерозивна гастропатія. Еритематозна дуоденопатія. Помірна деформація цибулини 12-палої кишки і пілоруса шлунка. Дуодено-гастральний рефлюкс.

ЗАК, 08.04.2015р.: гемоглобін -103г/л, еритроцити –3,42 Т/л, лейкоцити – 6,8 Г/л, ШОЕ – 8мм/год.

Процес лікування хворої К. супроводжувався щоденною позитивною динамікою. Стілець набув нормального забарвлення на третій день терапії. 13.04.2015р. пацієнтка К. в задовільному стані за її вимогою та родичів з відповідними рекомендаціями виписана додому на амбулаторне лікування під наглядом сімейного лікаря.

Результати та їх обговорення

Щоденно у світі більше як 30 мільйонів людей приймають НПЗП. Тому ці лікувальні середники, як найбільш часто

вживані, займають одне з провідних місць у світі і за кількістю небажаних побічних ефектів [2]. Так, у США вони є 15-ю за частотою причиною смертності, а у Великобританії серед НПЗП-асоційованих виразок і кровотеч вона становила 61%. Подібна ситуація характерна і для України - нестероїдні протизапальні препарати обумовлюють 46,6% всіх побічних ефектів фармакотерапії. Відомо, що 50-60% госпіталізованих пацієнтів із шлунковою кровотечею в розвинутих країнах вказують на попередній прийом НПЗП і не мають гастроінтестинальних симптомів. Патогенез НПЗП гастропатій включає в себе декілька механізмів, де ключову роль відіграє інгібіція фермента циклооксигенази (ЦОГ), що має два ізомера- ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Пригнічення активності ЦОГ-1 призводить до зниження синтезу простагландинів (ПГ) E2 і I2, які виконують цитопротективну функцію в слизовій оболонці (СО) шлунка, стимуляцію секреції захисних гідрокарбонатів і слизу, посилення місцевого кровоплину СО, активацію проліферації клітин в процесах нормальної регенерації. А пригнічення активності ЦОГ-2 власне і визначає протизапальну дію. Таким чином, зниження синтезу ПГ, а відповідно, і захисних резервів СО шлунка і 12-палої кишки є основною причиною НПЗП - індукованої гастропатії. Відомо, крім цього, і пряма контактна, топічно пошкоджуюча дія цих препаратів на СО шлунка та кишечника. Певну роль відіграє на тлі прийому НПЗП зміна моторики верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та інфікування H.pylori та ін. мікроорганізмами. Враховуючи вищезгадані причини, СО шлунка стає більш податливою до місцевого токсичного впливу соляної кислоти, жовчних кислот і кислотних метаболітів НПЗП, панкреатичних ферментів на тлі дуодено - гастрального рефлюкса. Механізми НПЗП – індукованих ентеропатій відрізняються від генезу у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Тут пусковою роллю відіграє транслокація кишкової мікрофлори в СО кишечника внаслідок підвищеної проникливості останньої, тощо [3].

Отже, у нашому випадку, пацієнтка К. за порадою сусідки з приводу гострої респіраторної інфекції приймала упродовж двох днів гріпекс по 1 пакетику три рази в день, де основною діючою речовиною є парацетамол у разовій дозі 650мг. Поряд зі зниженням температури паралельно наростала за інтенсивністю загальна слабкість. Поява чорного стільця, як прояв гострої шлунково-кишкової кровотечі, заставила хвору задуматися і звернутися за медичною допомогою. Давно відомо, що у людей літнього віку навіть одноразовий прийом саліцилатів, нестероїдних протизапальних середників спричиняє гостру шлунково-кишкову кровотечу внаслідок геморагічної гастроентеропатії чи звизракування згаданих відділів ШКТ. Раніше подібний випадок зустрічався у одного із авторів, коли був призначений «незахищений» аспірин з метою покращення реологічних властивостей крові. А при прийомі кардіологічних доз аспірину пацієнт щоденно втрачає 1-2 мл крові [2]. Необхідно дотримуватися установлених правил прийому ліків, не займатися самолікуванням. Люди в наш час прагнуть якнайшвидше отримати бажаний ефективний результат, вигоду чи задоволення, тому йдуть на порушення установлених технологічних процесів на виробництві, економічних і природних закономірностей. Нехтування чи недотримання їх, як відомо, ні до чого доброго не призводить у кінцевому підсумку. Так, деякі хворі задля швидшого одужання готові жменями приймати ліки або в завищених дозах, навіть там, де без цього можна обійтися. Кожне інфекційне захворювання проходить через певні періоди: інкубація, продрома, розгар захворювання, реконвалесценція. І спресувати його перебіг в часі неможливо, навіть шкідливо. Грип, гострі респіраторні захворювання в першу чергу необхідно виліжати, допомогти організму в боротьбі з інтоксикацією можна шляхом вживання в достатній кількості рідини: збагачених вітамінами напоїв (напр., відваром з плодів шипшини), лужних міне-

ральних вод, а не гасити підвищення температури негайним прийомом жарознижуючих середників. Таким чином позбавляють організм захисного щита (гіпертермія сприяє виробленню інтерферону) у боротьбі з інфекційними захворюваннями в самому зародку. Якщо б наша хвора застосувала згаданий препарат в половинній дозі (у літньому віці сповільнена біотрансформація ліків), то вона б, можливо, одужала значно швидше, уникнувши стадії небажаних побічних дій нестероїдних протизапальних середників. Не варто із гармат стріляти по горобцях, в той час як для того є рушниця з дробом, шрапнеллю. Події в даному випадку відбувалися таким чином: гостре респіраторне захворювання - самовільний прийом ліків - НПЗП - геморагічна гастродуоденопатія - гостра шлунково-кишкова кровотеча - постгеморагічна анемія - ерозивно-виразкові зміни СО шлунка і 12-палої кишки - відповідне лікування - одужання.

З метою запобігання розвитку та зниження проявів небажаних НПЗП-асоційованих гастро-ентеропатій розроблені різні схеми превентивного лікування цих ускладнень, що дозволило знизити їх частоту на 40%: парантеральне введення цих препаратів, застосування найменш токсичних представників НПЗП, кишкворозчинних форм, проведення локальної НПЗП-терапії в поєднанні з фізіотерапією, комбінація НПЗП з анти секреторними, антацидними, гастропротекторними середниками, одночасне лікування гастро-ентеропатій, повне припинення прийому НПЗП, ерадикація *H. pylori*, тощо [3]. Вибір препаратів для лікування відповідних захворювань, у першу чергу, ґрунтується на даних про їх ефективність та безпеку [4]. Згідно існуючими правилами - перш за все призначають препарат з найменшою кількістю побічних реакцій (ПР), за відсутності адекватної відповіді на лікарські засоби (ЛЗ) - з більш високим ступенем ризику. Виникненню ПР сприяють багато причин: різноманітні фактори ризику з боку ліків, організму людини, довкілля та суспільства. За сучасною класифікацією ПР ЛЗ поділяються на 4 типи - А, В, С, D. Найчастіше при медичному застосуванні ЛЗ виникають ПР типу А (близько 70%). Їхнє виник-

нення зумовлено фармакологічними властивостями або токсичністю самого ЛЗ чи його метаболітів, тому вони є передбачуваними, для них не характерна висока летальність. Ризик із застосування будь-якого ЛЗ визначається характером, ступенем тяжкості проявів ПР та їх наслідків для життя і здоров'я пацієнта [5].

Висновки і рекомендації

1. НПЗП-асоційовані гастро-ентеропатії складають найбільшу кількість серйозних побічних ефектів фармакотерапії.
2. У більшості випадків ці ускладнення можуть бути попереджені або суттєво зменшені, якщо дотримуватись певних правил прийому НПЗП (напр., застосування інгібіторів протонної помпи та інших гастропротекторів).
3. Не займатися самолікуванням та зловживанням лікарськими засобами, поліпрагмазією в медичній практиці.
4. Проводити відповідну роз'яснювальну, санітарно-просвітню роботу серед широких верств населення щодо звертання за медичною допомогою при перших ознаках захворювання.

Література

1. Я.І.Ломей, Ю.Я.Ломей. Повна обтурація стравоходу стороннім тілом//Acta medica Leopoliensia.-2014.-Том XX, №3-4.С.88-90.
2. Дорофеев А.Э.,Руденко Н.Н. НПВП-энтероколопатии: механизмы поражения и пути предотвращения//Новости медицины и фармации . -2015.-№4(533).-С.6-8.
3. Ткач С.М. Современные возможности лечения и профилактики НПВП индуцированных гастро-и энтеропатий//Новости медицины и фармации.-2015.-№3(532).-С.6-8.
4. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору /Под ред. А.П.Викторова, В.И.Мальцева, Ю.Б.Белоусова.-К.:Морион,2007.-240с.
5. Шеремета Л.М. Про побічну дію засобів, що впливають на нервову систему, та її моніторинг протягом 2007-2012рр. //Галицький лікарський вісник.-2014.-№2.С.133-135.

Одержано 02.10.2015 року.